

TITLE: Antiallergic drugs for atopic dermatitis, allergic asthma, pollinosis etc - comprises borneol as the main component and has membrane stabilising action for mast cells

PATENT-ASSIGNEE:

ASSIGNEE	CODE
SANSEI SEIYAKU KK	SIYA

PRIORITY-DATA: 1993JP-0023356 (January 18, 1993)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	PAGES	MAIN-IPC
<input type="checkbox"/> <u>JP 06211713 A</u>	August 2, 1994		004	C07C035/30

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DATE	APPL-NO	DESCRIPTOR
JP 06211713A	January 18, 1993	1993JP-0023356	

INT-CL (IPC): A23L 1/29; A61K 31/045; C07C 35/30

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 06211713A

BASIC-ABSTRACT:

Prevention and treatment drugs and antiallergic food for diseases having membrane stabilising action to mast cells and contains borneol as active component.

Also claimed are prevention and treatment drugs and antiallergic food having histamine releasing action based on membrane stabilising action to mast cells and contains borneol as active component.

Further claimed is antiallergic drugs and food additives where active component is borneol.

Borneol is prep'd. by redn. of camphor with Na metal in sec. or tert. alcohols, by high-pressured hydrogenation of camphor, or from plants such as Dryobalanops aromatica Gaert. fil. in Dipeterocarpaceae, P.palustris Mill. and Abies concolor Lindl. et Gord. in Pinaaceae, Curcuma longa Linne in Zingiberaceae. The dose is 0.1-2500 mg/day/an adult, pref. 10-1000 mg, esp. 50-30 mg.

USE/ADVANTAGE - Drugs are useful for allergic rhinitis such as pollinosis, atopic dermatitis, urtication, allergic asthma and asthma induced by athletes. They are effective for allergy in anaphylaxy-type without side effects such as sleepiness and hydrodipsia.

In an example, suspension of mast cells from abdominal cavity of rat was prep'd. to 1×10^6 cell/mol, and to it, cpd. 48/80 (0.8 micro-g/ml) was added to release histamine. Borneol inhibited 40.4% to release histamine induced by cpd. 48/80.

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number : 06-211713

(43) Date of publication of application : 02.08.1994

(51) Int.Cl.

C07C 35/30
A23L 1/29
A61K 31/045
A61K 31/045

(21) Application number : 05-023356

(71) Applicant : SANSEI SEIYAKU KK

(22) Date of filing : 18.01.1993

(72) Inventor : WATANABE KAZUO

YANO SHINGO

HORIE TOSHIHARU

KACHIA RIE SHIMIZU

IKEGAMI FUMIO

YAMAMOTO YASUSHI

FUJIMORI HIROYUKI

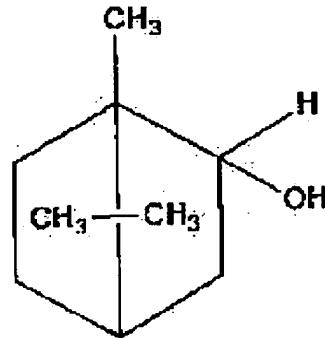
KASAI MASAYOSHI

(54) ANTIALLERGIC AGENT

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a therapeutic and preventing agent for I type allergy comprising borneol as an active ingredient with hardly any side effects such as sleepiness and hydrodipsia.

CONSTITUTION: This preventing and therapeutic agent comprises borneol expressed by the formula as an active ingredient. The agent is useful for diseases against which mast cell membrane stabilizing action is effective and diseases against which suppressing action of histamine liberation based on the mast cell membrane stabilizing action is effective. Allergic rhinitis such as pollinosis, atopic dermatitis, urticaria, allergic asthma and exercise-induced type asthma are cited as specific examples of diseases and the daily dose of the borneol is usually within the range of 0.1-2500mg, especially 50-300mg for an adult. The agent is preferably administered as a tablet, capsule, powder, granule, solution such as a syrup,



ointment, inhalant, suppository, etc.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] Prevention / therapy agent and antiallergic food of a disease with the effective mast cell membrane stabilizing action which makes a borneol an active principle.

[Claim 2] Prevention / therapy agent and antiallergic food of a disease with the effective histamine isolation depressant action based on the mast cell membrane stabilizing action which makes a borneol an active principle.

[Claim 3] The antiallergic agent and food additive which make a borneol an active principle.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This invention relates to a new antiallergic agent. Furthermore, it is related with the antiallergic agent and antiallergic food which make a borneol an active principle in detail.

[0002]

[The background and the conventional technique] of invention Although it is said that the place depended mainly on change of eating habits is large, the patients of the allergosis have been increasing in number remarkably in recent years. Although allergy is a defense reaction to a living body's foreign matter, even if it tells allergy to a mouthful, the type can roughly be divided into four. I-beam allergy (immediate type allergy) depends the allergic rhinitis which says that whose symptoms are comparatively shown by re-invasion of an antigen for a short time, and is represented by the so-called atopic asthma, pollinosis, etc. on this reaction. II mold allergy (cell damage nature anaphylactoid reaction) is a reaction an antibody joins together and is induced by whose antigen which exists on a cell cortex, and serves as a side effect which happens in case it is the blood group incompatibility at the time of transfusion, and the main factor of autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus (SLE). III An antigen-antibody complex sediments several hours or several days after from living body invasion of an antigen in the living body, the deposition of the mold allergy is carried out to a blood vessel wall, and the acute inflammation whose symptoms are shown by activating complement here is said. If IV mold allergy (delayed hypersensitivity reaction) medicates with an antigen again the individual for which immunity was materialized, the inflammatory response accompanied by the cementation which reaches the highest 24 - 48 hours after will be said, and a tuberculin reaction, graft rejection, etc. will hit this.

[0003] I-beam allergy can be considered as most familiar thing in the above allergic response. If the mechanism is explained a little in more detail, the IgE antibody and antigen in a mast cell or the film front face of basophilic leucocyte will produce an antigen-antibody reaction, and when a histamine, SRS-A, etc. are isolated from a mast cell or basophilic leucocyte, symptoms will develop.

[0004] To the therapy and prevention of I-beam allergy, administration of the mast cell membrane stabilizer represented by the antihistamine (H1 blocker) represented by chlorpheniramine, diphenhydramine, etc., cromolyn, and tranilast has been made conventionally. However, the former has side effects, such as sleepiness and thirst, and it is hard to use it for the member of society who is working by the 1st line, a candidate, and a senility layer. Moreover, the operation which mitigates promptly the fit to which the latter has already happened can hardly be expected, but has further the fault that it is hardly effective to a grand mal attack. Therefore, it still craves for prevention / therapy agent of still newer I-beam allergy.

[0005]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] this invention person etc. started research of the therapy and preventive of the I-beam allergy of side effects, such as sleepiness and thirst, type [little] in view of the above situations. Consequently, the borneol found out attaining the desired end and completed this invention.

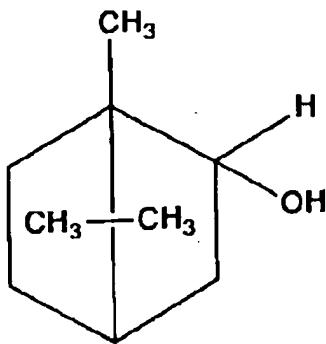
[0006]

[Means for Solving the Problem] Therefore, this invention is the antiallergic agent and antiallergic food which make a borneol an active principle.

[0007] The borneol concerning this invention is a general formula (I).

[0008]

[Formula 1]



[0009] It is white powder, tabular, or a piece-like crystal with the vaporization nature and sublimability which come out and have the weak camphor Mr. aroma shown.

[0010] A commercial item is easy to be natural and a borneol is obtained also by returning camphor in the 2nd or tertiary alcohol using metallic sodium, or carrying out high-pressure hydrogenation of the camphor. Moreover, Dipterocarpaceae (Dipterocarpaceae) RYUUNOUJU (Dryobalanops aromatica Gaert.fil.) The Pinus palustris (P. palustris Mill.) of Pinaceae (Pinaceae), curcmae rhizoma (Curcuma longa Linne.) of koro RADOMOMI (Abies concolor Lindl.et Gord.) and Zingiberaceae (Zingiberaceae) etc., although obtained also as components with a main essential-oil component The borneol concerning this invention could be obtained from which approach.

[0011] Furthermore, if it is the vegetation containing the vegetable borneol mentioned above when it is going to obtain the borneol of the vegetable origin, no matter it may be obtained from what vegetation, the effectiveness concerning this invention will be demonstrated. In this case, vegetable harvest time, especially a place of production, etc. are not limited. Also in the extract approach, it can obtain easily in the approach usually performed.

[0012] Moreover, although as for a borneol various isomers exist so that clearly also from the structure, it cannot be overemphasized that the borneol concerning this invention also includes these.

[Function] Mainly although the borneol concerning this invention is known matter known as ***** or solubilizing agents, such as perfume, such as soap and a bath liquid, and buccals, flare medicine, it finds out an antiallergic operation as an operation of a new borneol in this invention.

[0013]

[Effect of the Invention] The example of a pharmacology experiment which clarifies effectiveness of this invention is shown below.

It is 1x106 cell/ml about the suspension of the histamine isolation depressant action 1. experiment approach rat intraperitoneal mast cell of the borneol using an example of pharmacology experiment 1 rat intraperitoneal mast cell. It prepared, the histamine was separated by compound 48/80 (0.8 microg/ml), and the isolation inhibitory action of the borneol to it was investigated. compound 48/80 The histamine burst size was made into 100%, and it asked for the rate of histamine release inhibiting of a borneol.

[0014] 2. The experimental result of the experimental result above is shown in the following table 1.

[0015]

[Table 1]

試 料	抑 制 率 (%)
ボルネオール	40.4

[0016] It injected with 0.1ml of measurement 1. experiment approach anti-ovalbumin rat blood serums of the rate of histamine isolation control by example of pharmacology experiment 2 PCA reaction at a time in the regions-of-back hide of the Wister system male rat (weights 200-300g), and they carried out sensitization passively. Ovalbumin and the Evan SUBURU solution were prescribed for the patient,

respectively, and PCA reaction was made to cause two days after. after 30 minutes and dye leakage spots -- starting -- Harada (Harada) ** -- it measured according to the approach. The rat group administered specimen material 200 mg/kg orally to one side at PCA reaction inducement 40 quota by dividing into three. Moreover, tranilast 120 mg/kg which is a known antiallergic agent was administered orally to one group. The coloring matter leak at that time was measured.

[0017] 2. The result of the above-mentioned experiment below to an experimental result is shown as Table 2.

[0018]

[Table 2]

試 料	漏出量 (μ g/spot)
ビヒクル	3. 18
ボルネオール	0. 20
トラニラスト	1. 41

[0019] From the above experimental result, it became clear that a borneol has an antiallergic operation. Furthermore, the operation became clear [having the tranilast, etc. the EQC, or the antiallergic operation beyond it conventionally known as a mast cell film stabilizing agent]. That is, the borneol concerning this invention has the effective histamine isolation depressant action based on mast cell membrane stabilizing action as a prevention / therapy agent of an effective disease. If the example of a concrete disease is given, allergic rhinitis, such as pollinosis, atopic dermatitis, hives, allergic asthma, movement induction mold asthma, etc. will be mentioned.

[0020] When using the borneol concerning this invention as an antiallergic agent, it is desirable to prescribe a medicine for the patient by the usual approach as liquids and solutions, such as a tablet, a capsule, powder, a granule, and syrup, ointment, inhalations, suppositories, etc. These pharmaceutical preparation-ization can be easily performed by the approach usually used. Moreover, although it can fluctuate suitably according to individual difference, such as existence of susceptibility and complication to a patient's age, sex, weight, a symptom, severity, and a drug, or its class, it is usually desirable [a dose / still more preferably] 10-1000mg preferably adult 1 day 0.1-2500mg and to prescribe 50-300mg for the patient.

[0021] Moreover, toxicity of a borneol is low, and since safety is also high, it is high also in the semantics. [of the usefulness of this invention] If an example is given, fifty percent lethal dose of 500 mg/kg (p. o.) and a mouse of fifty percent lethal dose of a rat will be 1059 mg/kg (p. o.).

[0022] Furthermore, also in the point that a child and an aged person can also catch reasonable and can do prevention and the therapy of allergy simply also at a home, this invention is significant by adding, in case jelly, a pudding, etc. are built.

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) **公開特許公報 (A)**

(11)特許出願公開番号

特開平6-211713

(43)公開日 平成6年(1994)8月2日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 C 35/30		8930-4H		
A 23 L 1/29				
A 61 K 31/045	A B F	9283-4C		
	A E D	9283-4C		

審査請求 未請求 請求項の数3 FD (全4頁)

(21)出願番号	特願平5-23356	(71)出願人	000176338 三生製薬株式会社 東京都文京区本郷3丁目5番4号
(22)出願日	平成5年(1993)1月18日	(72)発明者	渡辺 和夫 千葉県千葉市花見川区朝日ヶ丘町3321番地 にれの木台3番8棟301号
特許法第30条第1項適用申請有り 平成4年7月20日 和漢医薬学会発行の「第9回和漢医薬学会大会要旨集」 に発表		(72)発明者	矢野 真吾 千葉県千葉市稲毛区穴川1丁目8番15- 527号
			(72)発明者 堀江 俊治 千葉県千葉市花見川区朝日ヶ丘町2646番地 にれの木台1番2棟305号

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗アレルギー剤

(57)【要約】

【目的】 ボルネオールの抗アレルギー作用に関する。
【構成】 既知の物質であるボルネオールの新規な用途を
提供するものである。ボルネオールは、肥溝細胞膜安定
化作用に優れており、これに基づき、I型アレルギーの
治療・予防に有効である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ポルネオールを有効成分とする肥満細胞膜安定化作用が有効な疾患の予防・治療剤及び抗アレルギー食品。

【請求項2】 ポルネオールを有効成分とする肥満細胞膜安定化作用に基づくヒスタミン遊離抑制作用が有効な疾患の予防・治療剤及び抗アレルギー食品。

【請求項3】 ポルネオールを有効成分とする抗アレルギー剤及び食品添加物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規な抗アレルギー剤に関する。更に詳しくは、ポルネオールを有効成分とする抗アレルギー剤および抗アレルギー食品に関する。

【0002】

【発明の背景及び従来技術】主として食生活の変化によるところが大きいといわれているが、近年、アレルギー疾患の患者が著しく増えてきている。アレルギーとは、生体の、異物に対する防御反応であるが、一口にアレルギーといつても、そのタイプは、大きく4つに分けることができる。I型アレルギー（即時型アレルギー）は、抗原の再侵入により比較的短時間に発症するものをいい、いわゆるアトピー型喘息や花粉症などに代表されるアレルギー性鼻炎は、この反応によるものである。II型アレルギー（細胞障害性過敏症反応）は、細胞表層上に存在する抗原に抗体が結合し誘発される反応であり、輸血時の血液型不適合の際に起こる副作用や、全身性紅斑性狼瘡（SLE）など自己免疫病の主因となっている。

III型アレルギーは、抗原の生体侵入から数時間または数日後に抗原-抗体複合体が生体内で沈降し、血管壁に沈着して、ここで補体を活性化することによって発症する急性炎症をいう。IV型アレルギー（遅延型過敏症反応）は、免疫の成立した個体に再度抗原を投与すると、24～48時間後に最高に達する硬結を伴う炎症反応を言い、ツベルクリン反応や移植片拒絶反応などがこれにあたる。

【0003】以上のアレルギー反応の中で、一番身近なものとして、I型アレルギーが考えられる。その機序をもう少し詳しく説明すると、肥満細胞または好塩基球の膜表面にあるIgE抗体と抗原が、抗原抗体反応を生じ、肥満細胞または好塩基球からヒスタミンやSRS-Aなどが遊離されることにより発症するものである。

【0004】従来I型アレルギーの治療・予防に対しては、クロルフェニラミンやジフェンヒドラミンなどに代表される抗ヒスタミン剤（H₁ブロッカー）やクロモリン、トラニラストに代表される肥満細胞膜安定化薬などの投与がなされてきた。しかし、前者は、眠気や口渴などの副作用があり、第1線で働いている社会人や学生、老年層には使用しづらい。また後者はすでに起こってしまった発作を速やかに軽減する作用はほとんど期待でき

2

ず、更に、大発作に対してはほとんど効かないという欠点がある。よって、更に新しいI型アレルギーの予防・治療剤が今なお渴望されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明者等は以上のような状況に鑑み、眼気、口渴などの副作用の少ないタイプのI型アレルギーの治療・予防剤の研究に着手した。その結果、ポルネオールが所期の目的を達成することを見だし本発明を完成した。

10 【0006】

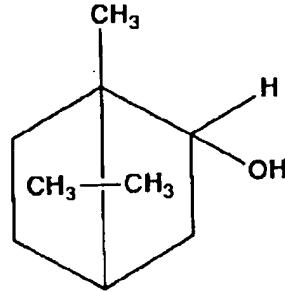
【課題を解決するための手段】よって、本発明は、ポルネオールを有効成分とする抗アレルギー剤および抗アレルギー食品である。

【0007】本発明にかかるポルネオールは、一般式

(I)

【0008】

【化1】



20

【0009】で示される、弱いショウノウ様香氣を有する揮散性および昇華性がある白色粉末状、板状または片状結晶である。

30

【0010】ポルネオールは、市販品でももちろんよいが、ショウノウを金属ナトリウムを使って第2または第3アルコール中で還元するか、ショウノウを高圧水素添加することによっても得られる。またフタバガキ科(Dipterocarpaceae)のリュウノウジュ(Dryobalanops aromatica Gaert. fil.)やマツ科(Pinaceae)のダイオウマツ(P. palustris Mill.)、コロラドモミ(abies concolor Lindl. et Gord.)、ショウガ科(Zingiberaceae)のウコン(Curcuma longa Linne.)などの精油成分の主要な成分としても得られるが、本発明にかかるポルネオールは、いずれの方法から得られたものでも良い。

40

【0011】更に植物由来のポルネオールを得ようとする場合は、上述した植物のみに限らずポルネオールを含有する植物であれば、いかなる植物から得られたものであっても本発明にかかる効果を発揮する。この場合、植物の収穫時期、産地などは、特に限定されない。抽出方法においても、通常行われる方法において容易に得ることができる。

50

【0012】また、ポルネオールは、その構造からも明らかな様に、各種異性体が存在するが、本発明にかかるポルネオールは、これらをも包含するのは言うまでもな

い。

【作用】本発明にかかるボルネオールは、主として、石けん、浴剤などの香料や、口腔剤、張り薬などの付香料または溶解補助剤として知られている既知の物質であるが、本発明においては、新しいボルネオールの作用として、抗アレルギー作用を見いだしたものである。

【0013】

【発明の効果】以下に本発明の効果を明らかにする薬理実験例を示す。

薬理実験例1

ラット腹腔内肥溝細胞を用いたボルネオールのヒスタミン遊離抑制作用

*

試 料	抑 制 率 (%)
ボルネオール	40.4

【0016】薬理実験例2

PCA反応によるヒスタミン遊離抑制率の測定

1. 実験方法

抗卵白アルブミンラット血清をウィスター系雄性ラット（体重200～300g）の背部皮内に0.1mlずつ注射し、受動的に感作させた。2日後、卵白アルブミン及びエヴァンスブルー溶液をそれぞれ投与してPCA反応を惹起させた。30分後、色素漏出斑を切り出し、ハラダ（Harada）らの方法に従って測定した。ラット群は3※

※つに分け、一方にPCA反応惹起40分前に被検物質200.0mg/kgを経口投与した。また1群には、既知の抗アレルギー剤であるトラニラスト120mg/kgを経口投与した。その時の色素漏出量を測定した。

【0017】2. 実験結果

以下に上記の実験の結果を表2として示す。

【0018】

【表2】

試 料	漏出量 ($\mu g/spot$)
ビ・ヒ・ク・ル	3.18
ボルネオール	0.20
トラニラスト	1.41

【0019】以上の実験結果より、ボルネオールは、抗アレルギー作用を有することが明らかになった。更にその作用は、従来より肥溝細胞膜安定化剤として知られているトラニラスト等と同等あるいはそれ以上の抗アレルギー作用を有していることが明らかとなった。すなわち、本発明にかかるボルネオールは、肥溝細胞膜安定化作用に基づくヒスタミン遊離抑制作用が有効な疾患の予防・治療剤として有効である。具体的な疾患の例を挙げれば、花粉症などのアレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、じんましん、アレルギー性喘息、運動誘発型喘息などが挙げられる。

【0020】本発明にかかるボルネオールを抗アレルギー★50

★一剤として使用する場合、通常の方法で錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップなどの液剤、軟膏、吸入剤、坐剤などとして投与するのが好ましい。これらの製剤化は、通常用いられる方法により容易に行うことができる。また、投与量は、患者の年齢、性別、体重、症状、重症度、薬物に対する感受性、合併症の有無またはその種類などの個体差によって、適宜増減できるが、通常成人1日0.1～2500mg、好ましくは、10～1000mg、更に好ましくは、50～300mg投与するのが好ましい。

【0021】また、ボルネオールは、毒性が低く安全性も高いので、その意味においても本発明の有用性は高

い。一例を挙げれば、ラットのLD₅₀は、500mg/kg (p. o.) 、マウスのLD₅₀は、1059mg/kg (p. o.) である。

【0022】更に、ゼリーやプリンなどをつくる際に添

加することにより、小児や老年者も無理なく摂ることができ、家庭においても簡単にアレルギーの予防・治療ができるという点においても、本発明は有意義である。

フロントページの続き

(72)発明者 カチア リエ シミズ
千葉県千葉市稻毛区小仲台3丁目6番14号

(72)発明者 池上 文雄
千葉県千葉市稻毛区小仲台5丁目2番6棟
401号

(72)発明者 山本 康史
埼玉県本庄市日の出3-7-1

(72)発明者 藤森 浩行
埼玉県本庄市今井1034-1-1-1

(72)発明者 笠井 正義
埼玉県本庄市前原2-7-32